

**Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»**

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної та
клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Т.О. Дев'яткіна

« _____ » _____ 2017 р. Пр. № _____

**Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття**

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Модуль №1	Клінічна фармакологія
Змістовий модуль №2	Клінічна фармакологія лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність. Протизапальні лікарські засоби, антибактеріальні лікарські засоби. Місцеві анестетики.
Тема заняття №3	Клініко-фармакологічна характеристика антибактеріальних лікарських засобів (антисептики, синтетичні антибактеріальні засоби). Клініко-фармакологічна характеристика антибіотиків. Клініко-фармакологічна характеристика протигрибкових, противірусних ЛЗ
Курс	5-й
Факультет	Стоматологічний, підготовки іноземних студентів

1. Актуальність теми

У генезі більшості запальних процесів щелепно-лицьової ділянки важливу роль відіграє інфекція. У останні роки все частіше спричиняють розвиток гнійно-запальних одонтогенних процесів мікроорганізми з природною та набутою стійкістю до антибіотиків - стафілококи, грам негативні мікроорганізми, анаероби. Це вимагає від лікаря певних знань основних принципів антибактеріальної терапії, а саме, до використання синтетичних антибактеріальних засобів (похідних фторхінолонів, нітрофуранів, оксихінолонів, сульфаніламідів). Вивчення даної теми допоможе майбутньому лікарю-стоматологу правильно вибрати антибактеріальний засіб, призначити дозу, схему лікування врахувати особливості застосування в комбінації з іншими ЛЗ, а також, при необхідності, привести корекцію фармакотерапії.

Інфекція відіграє важливу роль в генезі великої кількості запальних процесів як в хірургічній, так і терапевтичній стоматологічній практиці (остеомиєліт, флегмона, абсцес, альвеоліт, пародонтит, гінгівіт). У останні роки все частіше спричиняють розвиток запальних процесів мікроорганізми з природною та набутою стійкістю до антибіотиків – стафілококи, стрептококи, грамнегативні аеробні мікроорганізми та анаероби. Це вимагає від лікаря певних знань основних принципів антибактеріальної терапії, а саме, до використання антибактеріальних засобів. Вивчення даної теми допоможе майбутньому лікарю правильно вибрати антибактеріальний засіб, призначити дозу, схему лікування врахувати особливості застосування в комбінації з іншими ЛЗ, а також, при необхідності, привести корекцію фармакотерапії.

У стоматологічній практиці часто можуть мати місце вірусні захворювання з проявами на слизовій оболонці порожнини рота (звичайний герпес, вітряна віспа, грип, ангіна, оперізуючий лишай та ін.). Об'єм та характер лікарських заходів при вірусних захворюваннях залежать від стадії захворювання та його проявів. Специфічна терапія при вірусній патології представлена противірусними препаратами місцевої та загальної дії. Важливу роль у комплексній терапії цієї патології мають препарати, направлені на дезінтоксикацію, гіпосенсибілізацію та підвищення захисних сил організму.

У практиці лікаря різної спеціальності можуть мати місце кандидози. Розвитку кандидозу сприяють деякі загальні захворювання, а також приймання кортикостероїдних препаратів та цитостатиків. Кандидоз може розвинутися при тривалому вживанні антимікробних засобів. Лікар-стоматолог повинен мати чітку уяву про клінічну фармакологію засобів, які використовуються для лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота. Несвоєчасне та недостатнє лікування кандидозу може привести до хронічного генералізованого або вісцерального кандидозу, прогноз якого дуже серйозний.

2. Конкретні цілі:

1. Узагальнити та проаналізувати фармакологічну характеристику основних груп антисептиків та синтетичних антибактеріальних засобів.
2. Класифікувати антисептики та синтетичні антибактеріальні препарати.
3. Пояснювати основні побічні ефекти антисептиків та синтетичних антибактеріальних засобів.
4. Узагальнити та проаналізувати принципи вибору та застосування антисептиків, фторхінолонів, нітроїмідазолів, інших синтетичних антибактеріальних препаратів.
5. Виписати рецепти та провести фармакологічний аналіз препаратів із групи антисептиків, синтетичних антибактеріальних препаратів.
6. Класифікувати антибіотики;
7. Узагальнити та проаналізувати основні характеристики пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, макролідів, тетрациклінів, лінкозамідів.
8. Уміти вибирати та обґрунтовувати оптимальний антибіотик для фармакотерапії інфекційно-запальних процесів ЩЛД;
9. Тракувати побічні ефекти антибіотиків, аналізувати їх механізми;
10. Обґрунтовувати вибір раціональних комбінацій антибактеріальної терапії.
11. Опанувати навички ефективної та безпечної фармакотерапії противірусними та

протигрибковими засобами.

12. Опанувати вмінням індивідуального вибору лікарських препаратів.

13. Вміти проводити за необхідністю корекцію фармакотерапії побічних ефектів.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (междисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
Анатомія	Оцінювати функції антибіотиків, протигрибкових, противірусних ЛЗ
Мікробіологія	Застосовувати необхідний препарат, виходячи з особливості будови бактерій, найпростіших, вірусів. Застосовувати знання щодо класифікації бактерій та їх мікробіологічних властивостей
Патофізіологія	Застосовувати знання з патогенезу інфекційних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Пояснювати патогенез інфекційно-запальних захворювань ЩЛД.
Фармакологія	Пояснювати фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти антисептиків, синтетичних антибактеріальних ЛЗ. Пояснювати фармакокінетику, фармакодинаміку антибіотиків, протигрибкових, противірусних ЛЗ, їх побічні ефекти, форми випуску.
Терапевтична стоматологія Дитяча стоматологія. Хірургічна стоматологія Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати симптоматологію та клінічну картину основних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки.

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Антисептичні засоби	Засоби для знищення мікроорганізмів на зовнішніх оболонках макроорганізму (шкіра, слизові, порожнини, рани)
Фторхінолони	Синтетичні антибактеріальні засоби, похідні хінолінів III покоління
Сульфаніламід	Синтетичні хіміотерапевтичні засоби, похідні сульфанілової кислоти
Антибіотики	Продукти життєдіяльності (або їх синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин, що вибірково пригнічують функціонування інших клітин – мікроорганізмів.
Антибактеріальний спектр	Перелік мікроорганізмів, які чутливі до дії антибіотика.
Хіміотерапевтичний спектр	Перелік захворювань, при яких може бути використаний даний антибіотик.
Противірусні лікарські засоби	Препарати, що гальмують розмноження та життєдіяльність вірусів, включаючи віруси грипу, герпесу, ВІЛ, тощо
Протигрибкові лікарські засоби	Препарати, що впливають на життєдіяльність та розмноження (фунгіцидна та фунгіостатична дія) грибів

4.2. Теоретичні питання до заняття

1. Антисептики. Поняття про антисептику та дезінфекцію.
2. Класифікація антисептиків за хімічною будовою.
3. Механізм дії окисників, поверхневих детергентів, галогеномістких, барвників, антисептиків рослинного походження.
4. Побічні ефекти та методи їх запобігання.
5. Класифікація синтетичних антибактеріальних ЛЗ.
6. Фармакокінетика та фармакодинаміка фторхінолонів, нітроїмідазолів, сульфаніламідів.
7. Показання до застосування синтетичних антибактеріальних ЛЗ.
8. Побічні ефекти синтетичних антибактеріальних ЛЗ, методи їх запобігання.
9. Принципи антибіотикотерапії.
10. Класифікації антибіотиків за хімічною будовою, спектром та механізмом дії.
11. Остеотропні антибіотики.
12. Антианаеробні антибіотики.
13. Антипсевдомонадні антибіотики.
14. Побічні ефекти антибіотиків.
15. Вибір антибіотика для лікування інфекційно-запальних захворювань ШЧІД.
16. Рациональна фармакотерапія інфекційно-запальних захворювань ШЧІД.
17. Назвати протигерпетичні препарати.
18. Назвати протигрипозні препарати.
19. Викласти фармакодинаміки протигерпетичних препаратів.
20. Викласти принципи застосування противірусних препаратів в стоматології.
21. Скласти схему лікування герметичного стоматиту.
22. Назвати протигрибкові препарати, які діють на гриб роду Candida.
23. Назвати протигрибкові препарати, які використовуються для лікування системних мікозів.
24. Назвати малотоксичні протигрибкові препарати, які є препаратами вибору в дитячому віці.
25. Викласти механізми дії полієнових антибіотиків.
26. Викласти принципи місцевого застосування протигрибкових препаратів в стоматології.
27. Скласти схему лікування кандидомікозу слизової оболонки порожнини рота.

4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті

4.3.1. Заповнити таблицю

Препарат	Визначити фармакологічну належність
Перекису водню	
Діамантовий зелений	
Розчин йоду	i
Ципрофлоксацин	
Бісептол	
Хлоргексидину біглюконат	
Мірамістин	
Гатіфлоксацин	
Метронідазол	
Ніфуроксазид	
Хлорофіліпт	
Ломіфлоксацин	
Бензилпеніциліну натрієва сіль	
Ампіцилін	

Кларитроміцин	
Лінкоміцин	
Аугментин	
Амікацин	
Левоміцетин	
Ріфампіцин	
Ванкоміцин	
Карбініцилін	
Амоксіклав	
Азітроміцин	

4.3.2. Вирішити тестові завдання

1. Визначити препарати, що містять хлоргексидин:

- а) фенол;
- б) калію перманганат;
- в) *себідин;
- г) мірамієтин;
- д) всі перелічені.

2. Визначити антисептики з широким спектром антибактеріальної дії та протигрибковою дією:

- а) * хлоргексидин;
- б) * мірамієтин;
- в) метиленовий синій;
- г) перекис водню;
- д) йодинол.

3. Для промивання лунки з метою лікування альвеолі ту був призначений препарат групи похідні нітрофуранів. Визначити препарат:

- а) метиленовий синій;
- б) *фурацилін;
- в) спирт етиловий;
- г) розчин йоду;
- д) хлорамін.

4. Визначити сульфаніламідний препарат короткої дії:

- а) сульфален;
- б) нітроксолін;
- в) цефпрофлоксацин;
- г) фуразолідон;
- д) * етазол.

5. Визначити препарат з анти анаеробною дією:

- а)* метронідазол;
- б) фурацилін;
- в) сульфацил натрію;
- г) перекись водню;
- д) хлорамін.

6. Які препарати відносяться до групи фторхінолонів:

- а)* офлоксацин;
- б)* норфлоксацин;
- в)* ципрофлоксацин;
- г) нітроксолін;
- д) сульфален.

1. Визначити остеотропні АБ:

- а) *лінкоміцин;
- б) ампіцилін;
- в) гентоміцин.

2. Які АБ проходять через ГЕБ:

- а) *левоміцетин;
- б) *цефтріаксон;
- в) гентаміцин.

3. Назвати препарати, які діють синьогнійну паличку:

- а) ампіцилін;
- б) *піперацилін;
- в) *амікацин.

4. Назвати малотоксичний препарат, який призначають при інфекційно-запальному процесі ЩЛД:

- а) тетрациклін;
- б) левоміцетин;
- в) *цефуроксин.

5. Визначити препарат з бактерицидним механізмом дії:

- а) тетрациклін;
- б) *аугментин;
- в) кларитроміцин.

6. Визначити препарат з бактеріостатичним механізмом дії

- а) *рокситроміцин;
- б) цефтріаксон;
- в) амоксилав.

Зміст теми

Антисептики використовують практично для лікування різних стоматологічних захворювань. Антисептики повинні відповідати таким вимогам: мати широкий спектр дії, достатню активність, у тому числі і в присутності біологічних субстратів, не справляти подразнюючий, алергізуючий, токсичний вплив на макроорганізм. Всі препарати повинні мати відповідні органолептичні властивості.

Механізми протимікробної дії більшості антисептиків обумовлений денатурацією білка цитоплазми мікроорганізмів, порушенням проникності плазматичних мембран або гальмуванням активності ферментів, що зрештою призводить до порушення основних метаболічних процесів мікроорганізму.

За хімічною структурою виділяють такі групи антисептиків: а) галогенмісткі сполуки (препарати хлору й йоду); б) окислювачі (перекис водню та перманганат калію); в) кислоти й основи (борна, вугільна, бензойна кислота та інші, натрію гідрокарбонат, натрію і калію гідро хлорид та інші); г) сполуки важких металів (срібла нітрат, алюмінію ацетат, цинку сульфат та інші); д) група фенолу (трикрезол, резорцин, тимол, та інші); е) група формальдегіду (формалін, лізоформ та інші); є) барвники (бриліантовий зелений, етакридину лактат, метиленовий синій); ж) група спиртів (спирт етиловий); з) катіонні детергенти (циригель, рокал, атоній, хлоргексиген та інші).

Сульфаніламідні препарати

Сульфаніламідні засоби, похідні аміду сульванілової кислоти – сульфаніламід (стрептоциду). Стрептоцид уперше був синтезований австрійським хіміком П. Гельмо у 1908 р. і використовувався для одержання азобарвників, справляють протимікробний вплив. Потрібно було понад 20 років, щоб сульфаніламід затвердили свою терапевтичну цінність. У 1932 р. родоначальник цієї групи прontosил (червоний стрептоцид) було запатентовано. Він виявляв виражений терапевтичний ефект, запобігаючи загибелі мишей, заражених десятикратною летальною дозою гемолітичного стрептококу та добре зарекомендував себе під час клінічних випробувань. У 1935 р (Гідомарк) запровадив його в медичну практику. За хімічною будовою препарат є сульфаніламідом, з'єднаний з

діамінобензолом азозв'язком. Було встановлено, що пронтозил у організмі розщеплюється з утворенням сульфаніламідів (білий стрептоцид), який є діючим началом червоного стрептоциду.

На основі молекули сульфаніламідів було синтезовано багато нових ефективних дериватів білого стрептоциду. Особливо активними виявилися сульфаніламідів з гетероциклічним радикалом – такі, як *норсульфазол*, *етазол*, *сульфазин* та ін. З появою антибіотиків, фторхінонів знизився інтерес до цієї групи ліків, але клінічного значення вони не втратили. Цьому сприяють широкий спектр протимікробної дії, відносна безпечність, відсутність значного впливу на захисні функції організму. Інтерес до сульфаніламідів зріс у зв'язку з одержанням пролонгованих препаратів і запровадженням у медичну практику комбінованих засобів: сполуки сульфаніламідів з триметопримом (бактрим, сульфатон) і азосполуки сульфаніламідів з аміносаліциловою кислотою. Дія цих комбінацій прирівнюється до дії антибіотиків. Сульфаніламідів діють у широкому спектрі: на грампозитивні та грамнегативні бактерії, деякі найпростіші (збудники малярії і токсоплазмозу), патогенні гриби (актиноміцети), хламідії (при трахомі). Антибактеріальна активність сульфаніламідів залежить від таких хімічних властивостей: препарати повинні містити вільну аміногрупу МШ в 4-му положенні, в пара-положенні; введення додаткових радикалів у бензольний цикл знижує активність сполук. Заміщення водню в амідному азоті на різноманітні радикали дає можливість одержати нові ефективні препарати.

Сульфаніламідів діляться на такі групи:

1) препарати, які добре і швидко всмоктуються в органах травлення і швидко виводяться нирками. Це *стрептоцид*, *норсульфазол*, *етазол*, *сульфадимезин*, *уросульфам*;

2) препарати, які добре і швидко всмоктуються у органах травлення, але повільно виводяться нирками. Це *сульфакпіридазин*, *сульфамонотоксин*, *сульфадиметоксин* (тривало діють, період напіввиведення з крові становить 24—48 год), *сульфален* (надтривалої дії – період напіввиведення з крові становить близько 65 год., діє протягом 7 діб). Справляють резорбтивний вплив, застосовують їх при системних інфекційних хворобах;

3) препарати, які погано всмоктуються у органах травлення і діють у просвіті кишок. Це *фталазол*, *сульгін*, *фтазин*. Застосовують при кишкових інфекціях — містяться у кишечнику, вони справляють прямий вплив на мікроорганізми і забезпечують місцеву протимікробну дію;

4) препарати для місцевого застосування. Це *сульфацил-натрій*, *сульфазину срібна сіль*. На відміну від розчинів солей інших сульфаніламідів, які мають сильну лужну реакцію, рН 30% розчину сульфацил-натрію дорівнює 7,36–7,4. Це дозволяє застосовувати препарати в офтальмологічній практиці. Очні краплі добре і рівномірно проникають у рідке середовище ока. У разі місцевого застосування сульфазину срібної солі вивільнюються іони срібла, які забезпечують антисептичний та протизапальний ефекти. Застосовують при опіках;

5) комбіновані препарати. До них належать *бактрим* (бісептол), який містить сульфаметоксазол з триметопримом. Має широкий спектр дії. Застосовують при генералізованих, ниркових та кишкових інфекціях. Вітчизняний препарат *сульфатон* (сульфадимезин f-триметоприм) за ефективністю відповідає бактриму. Високоєфективною комбінацією є азосполуки сульфаніламідів тривалої дії з аміносаліциловою кислотою – салазосульфакпіридин, салазопіридазин, салазодиметоксин. Ці препарати, практично не всмоктуючись, розщеплюються в товстій кишці до сульфаніламідів (сульфакпіридин, сульфакпіридазин, сульфадиметоксин), справляючи протимікробний вплив, а аміносаліцилова кислота забезпечує протизапальний ефект. Салазопрепарати застосовують при неспецифічному виразковому коліті.

Механізм дії. Сульфаніламідів є конкурентними антагоністами параамінобензойної кислоти (ПАБК), яка потрібна мікроорганізмам для синтезу фолієвої, дигідрофолієвої, тетрагідрофолієвої кислот, котрі необхідні для утворення пуринових і піримідинових основ. Увесь цей ланцюг: ПАБК – дигідрофолієва кислота — тетрагідрофолієва кислота – пурини (РНК, ДНК) – є конче потрібними чинниками росту й розвитку мікроорганізмів. ПАБК включається у процес утворення дигідрофолієвої кислоти. В організмі людини цього не

відбувається, бо в тканинах міститься готова дигідрофолієва кислота, яка забезпечує вибірковість протимікробної дії сульфаніламідів. За хімічним складом сульфаніаміди близькі до ПАБК, тому вони захоплюються мікробною клітиною замість неї. Порушується синтез нуклеїнових кислот, ріст і розмноження мікробної клітини призупиняється. Спостерігається бактеріостатичний ефект.

Ця теорія механізму дії пояснює ступінь чутливості різних видів мікроорганізмів до сульфаніламідів. Антибактеріальна активність залежить від здатності синтезувати ПАБК. Що менше її продукує мікроорганізм, то вища її чутливість до сульфаніламідів. Бактерії не здатні синтезувати власну фолієву кислоту (вони утилізують екзогенну фолієву кислоту), не чутливі до сульфаніламідів. Препарати не ефективні за наявності гною, який містить велику кількість ПАБК. Лікарські засоби, які внаслідок біотрансформації утворюють ПАБК, є антагоністами сульфаніламідів, наприклад, новокаїн, новокаїнамід, дикаїн. Зміни в структурі сульфаніламідів, які зменшують подібність до ПАБК, призводять до зниження або повного припинення хіміотерапевтичної активності препаратів. Наприклад: міцний зв'язок аміногрупи з будь-яким радикалом, що не відщеплюється в організмі; розташування аміногрупи в орто- або метоположенні; введення будь-яких радикалів у бензольне кільце. Навпаки, включення гетероциклічних радикалів у амідний азот сульфаніламідів (тіазол - у норсульфазолу, тіадіазол - у етазолу, піримідин - у сульфазину тощо) розширює спектр антибактеріальної дії. Наприклад, норсульфазол, який містить у своїй молекулі тіазоловий радикал, гальмує кокарбоксілазну активність мікроба, забезпечуючи препарат велику протимікробну дію (норсульфазол активніший від стрептоциду в 15 разів).

Комбіновані препарати бактрим (бісептол), сульфатон блокують перетворення дигідрофолієвої кислоти на тетрагідрофолієву за рахунок триметоприму. Внаслідок цього вони інгібують і дигідрофолієву (дія сульфаніаміду) та тетрагідрофолієву (дія триметаприму) кислоти. Але порушення синтезу дигідрофолієвої кислоти відбуваються не тільки в мікробній клітині, а інгібування тетрагідрофолієвої кислоти спостерігається на лише у збуднику, але й у організмі людини. Правда, бактерії у 50 тис. разів чутливіші від людини до триметоприму, тому препарат відносно нешкідливий, але у разі тривалого застосування у великих дозах може спричинити зміни формули крові. Комбіновані препарати - бактрим, сульфатон - справляють бактерицидний вплив.

Але навіть найактивніші сульфаніаміди мають меншу спорідненість з рецепторами мікробної клітини, ніж ПАБК, тому для одержання бактеріостатичного ефекту треба створити в крові й тканинах високу концентрацію препарату (таку, що в десятки й сотні разів перевищує рівень ПАБК). Застосування сульфаніламідів у недостатніх дозах може призвести до появи стійких шламів збудників. Тому треба призначати ударні дози препаратів на початку лікування і підтримувати високу концентрацію сульфаніламідів у період лікування.

Головний шлях введення сульфаніламідів - через рот; можна застосовувати зовнішньо у вигляді мазей та очних крапель (сульфацил-натрій). Швидкість і повнота в'смоктування препаратів у товстій кишці залежить від розчинності їх у жирах. Не всмоктуються обтяжені препарати - фталазол сульгін, салазопрепарати, які призначаються при кишкових інфекціях. Сульфаніаміди, застосовувані при системних інфекціях, всмоктавшись, зв'язуються з білками плазми, а потім, поступово звільнюючись із зв'язку, починають проявляти протимікробну дію. Зв'язок препаратів з білками визначає тривалість їх дії. Але для препаратів пролонгованої дії (сульфапіридазин, сульфадиметоксин, сульфамометоксин, сульфален) визначальним чинником є здатність до реабсорбції в нирках. Сульфаніаміди, зв'язані з білками плазми, можуть вступати у взаємодію з іншими препаратами. Так, НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби) витісняють із зв'язку з білками сульфаніаміди, сприяючи збільшенню їх вільної фракції. Вільні фракції препаратів добре проникають у тканини й рідини організму. Всі сульфаніаміди добре проходять (краще, ніж сульфапіридазин) через гематоенцефалічний (крім сульфадиметоксину), плацентарний бар'єри, виділяються з молоком. З кров'ю препарати потрапляють у печінку, де біотрансформуються, але частина речовини виділяється в жовч. Особливо активні щодо цього препарати тривалої дії. Їх з успіхом застосовують при інфекціях жовчовивідних шляхів.

Основний шлях біотрансформації сульфаніламідів - ацетилювання азоту парааміногрупи. При цьому ацетилювані метаболіти втрачають антибактеріальну активність. Продукти ацетилювання погано розчиняються, і в кислому середовищі сечі можуть утворювати кристали, які пошкоджують і закупорюють ниркові канали. При інфекції сечових шляхів призначають сульфаніламідів, які виділяються з сечею у вільній формі або мало ацетилюються, а також мінімально реабсорбуються (уросульфан, етазол). Другий шлях біотрансформації - глюкуронізація, яка відбувається тільки в печінці. Утворені при цьому метаболіти добре розчинні, швидко виводяться, немає небезпеки кристалурії. Для сульфадиметоксину цей шлях біотрансформації головний. Препарат не можна призначати дітям раннього віку (особливо новонародженим), позаяк функціональна незрілість глюкуронілтрансферази призводить до накопичення і тривалої циркуляції сульфаніламідів в крові, що може зумовити інтоксикацію. При захворюванні нирок сповільнюється екскреція сульфаніламідів і їх метаболітів і можуть виникнути токсичні ефекти. У таких випадках треба зменшити добову дозу препарату. Було встановлено, що сульфаніламідів дають протизапальний ефект, знижують активність різних ферментів (каталази, дигідраз, фосфатази, інсулінази тощо), є слабким сечогінним та гіпоглікемічним засобом. Ефект посилення діурезу під час прийому сульфаніламідів, пов'язаний із блокадою карбоангідрази, був використаний у синтезі сечогінного засобу діакарбу. Препарати цієї групи у разі тривалого застосування збільшують вміст глікогену в печінці, блокують інсуліназу. Ця властивість стала підставою для одержання сульфаніламідних похідних, що володіють антидіабетичною активністю (похідні сульфонілсечовини – група пероральних протидіабетичних препаратів: бутамід, хлорпропамід та ін.).

Ускладнення під час прийому сульфаніламідних препаратів:

- 1) алергічні реакції;
- 2) ураження паренхіматозних органів (нирок, печінки);
- 3) порушення функції нервової системи;
- 4) зміни у системі крові і кровотворних органах.

Алергічні прояви можуть мати різний характер. Лікарська лихоманка, шкірний висип, сироваткова хвороба, яка супроводжується підвищенням температури тіла, болем у суглобах, кропив'янкою, бронхоспазмом, лейкопенією. У рідкісних випадках розвиваються токсичний гепатит, некроз печінки, який спричинює смерть, а також токсичний некроз і гостра гемолітична анемія. Існує перехресна резистентність між сульфаніламідів та іншими препаратами, що містять групу SO_2NH_2 , наприклад, діуретичними засобами.

Найнебезпечніше і найчастіше ускладнення - кристалізація ацетилюваних метаболітів у нирках і сечовивідних шляхах. У кислому середовищі сечі ацетилювані форми препаратів випадають у осад, що призводить до подразнення нирок, закупорювання сечовивідних шляхів і ниркових колекторів. Для зниження ниркової кристалізації призначають велику кількість питва, знижують кислотність сечі; для лугування сечі призначають натрію цитрат, або калію цитрат, або натрію гідрокарбонат усередину, але в такому разі контролюють функції серця і нирок. У разі лугування сечі зростає іонізація сульфаніламідів (слабкі кислоти), а в іонізованій формі вони краще розчиняються і слабо реабсорбуються. Не рекомендується застосовувати кислі продукти (журавлина, лимон та ін.).

Погано розчинні ацетилювані метаболіти утворюють стрептоцид, сульфадимезин, сульфадіазин. Доцільно призначати комбінації, що складаються з двох, трьох сульфаніламідів.

Ускладнення з боку крові проявляються ціанозом, утворенням метгемоглобіну, розвитком гемолітичної анемії, агранулоцитозу. Ціаноз спостерігається у разі застосування білого стрептоциду і його похідних, які містять у молекулі вільну або таку, що легко звільняється в організмі, сульфамідну групу ($-\text{SO}_2-\text{NH}_2$). Препарат блокує карбоангідразу еритроцитів. Це утруднює віддачу вуглекислоти, знижується оксигенація гемоглобіну, тому кров набуває темного забарвлення. Виникнення лейкопенії пояснюється блокадою цинкмістких ферментів, які у великій кількості містяться у лейкоцитах. Велике значення має і безпосередній то вплив сульфаніламідів на лейкоцити (як похідних аніліну). Під впливом сульфаніламідів можуть утворюватися в крові мет- і сульфогемоглобін. Це пов'язано з пригніченням активності

пероксидаз (вплив вільної аміногрупи), блокада яких сприяє накопиченню в еритроцитах перекисів з наступним окисненням заліза гемоглобіну до тривалентного. Утворення сульфгемоглобіну призводить до розвитку гемолітичної анемії.

У кістковому мозку під впливом сульфаніламідів можуть пошкоджуватися кровотворні клітини, що спричинює розвиток апластичної анемії. Клітинні елементи крові утворюються за участі фолієвої кислоти, яку організм одержує з їжею або як продукт життєдіяльності сапрофітної мікрофлори кишок. Сульфаніламіди у разі тривалого застосування пригнічують сапрофітні мікроорганізми кишечника, а якщо до того ж надходить з їжею у організм недостатня кількість фолієвої кислоти, то може виникнути апластична анемія.

Побічна дія сульфаніламідів на ЦНС проявляється у вигляді запаморочення, головного болю, сповільнення реакцій. Можливе ураження периферичної нервової системи у вигляді невриту, поліневриту – наслідок гіповітамінозу вітаміну В₁ і порушення ацетилювання у синтезі ацетилхоліну.

Не можна призначати вагітним сульфаніламіди, особливо бактрим, бо вони мають тератогенну дію небезпечні для внутрішньоутробного розвитку плода. Матері годувальниці не повинні приймати сульфаніламіди, бо вони виводяться з організму з молоком.

Сульфаніламіди широко застосовують у стоматологічній практиці (всередину і місцевої депресії. Цілком імовірно, що має певне значення й блокада карбоангідази, яка призводить до накопичення вуглекислоти в ЦНС. Відповідну роль відіграє розлад ацетилювання холіну.) для лікування післяопераційних ускладнень у щелепно-лицьовій ділянці. У разі місцевого застосування треба пам'ятати, що препарати діють лише в чистій рані, позаяк гній, некротичні тканини, кров містять велику кількість ПАБК, через що гальмується активність сульфаніламідів. Тому рану попередньо обробляють, промивають перекисом водню та іншими антисептиками, а потім наносять препарат. Окрім того, сульфаніламіди гальмують утворення грануляцій, тому в період загоювання рани користуються іншими засобами місцевої дії.

Норсульфазол у суміші з гліцерином (3:1) застосовують місцево для лікування гіперестезії емалі й дентину. Етазол використовують місцево у вигляді присипок при захворюваннях губ і слизової оболонки порожнини рота інфекційного походження.

Похідні 8-оксихіноліну

Ця група має антибактеріальну, протигрибкову та виражену, протипротозойну дію. Протимікробний ефект зумовлений утворенням комплексних сполук з іонами металів, що призводить до порушення ферментних систем мікроорганізмів. Препарати впливають на грампозитивні, але більшою мірою на грамнегативні бактерії, амеби, гриби. Стійкість мікроорганізмів розвивається повільно. **Хінозол** був першим препаратом цієї групи. Він забезпечує добрий антисептичний ефект, мало токсичний, не виявляє вираженої місцевої подразної дії, не знижує активності за наявності гною. Застосовують місцево для дезінфекції рук, обробки слизових оболонок, спринцювання. У стоматології використовують для лікування гнійно-запальних процесів слизової оболонки порожнини рота.

До цієї групи належать *ентеросептол* і його комплексні препарати: *мексаза* (ентеросептол у поєднанні з ферментними препаратами), *мексаформ* (ентеросептол із спазмолітиком). Ентеросептол погано всмоктується з кишечника, але при пошкодженні й запаленні слизової оболонки резорбція збільшується, що призводить до небажаних ефектів: ураження зорового нерва аж до повної сліпоти, периферичний неврит, порушення функцій печінки та нирок. Ці засоби застосовують для лікування кишкових інфекцій, ентероколіту, а також при посиленні бродильних, гнилісних процесів у травному каналі, харчових токсикоінфекціях. Із похідних оксихіноліну при кишкових інфекціях призначають *хлорхінальдон*, *інтестопан*. Їх використовують також при бацилярній та амебній дизентерії, сальмонельозі, гострому й хронічному ентероколіті. Ці препарати менш токсичні, але у разі передозування може виникнути периферична нефропатія, а інколи й пошкодження зорового нерва.

Препарати даної групи є достатньо активними антибактеріальними засобами з широким спектром протимікробної дії (переважно у відношенні грамнегативних мікроорганізмів, грибів, найпростіших). Найбільш часто в клінічній практиці використовують малотоксичний

препарат нитроксолін (5-НОК). Спектр дії нітроксоліну охоплює грампозитивні (в т. ч. золотистий стафілокок) та грамнегативні (включаючи синьогнійну паличку) мікроорганізми.

Нітроксолін призначають всередину для лікування хронічного пієлонефриту, циститу, уретриту, а також при стоматологічних захворюваннях - генералізованому пародонтиті, запальних процесах слизової оболонки порожнини рота, грибовому стоматиті (по 0,6-0,8 г на день упродовж 2-3 тижнів). Препарат можна також приймати в вигляді аплікацій та інстиляцій у суміші з іншими лікарськими засобами. Так, широко використовується в комплексному лікуванні пародонтиту суміш, яка містить одночасно фермент териліпін.

Похідні нафтиридину. Фторхінолони

Висока антибактеріальна активність 8-оксихінолінів і наявність у них побічних ефектів зумовили пошуки сполук з протимікробними властивостями, що близькі за хімічною будовою. Так було синтезовано похідні нафтиридину- налідиксову кислоту (неграм, невіграмон), а потім оксолінієву кислоту (грамурін). Ці препарати інгібують синтез ДНК і залежно від концентрації виявляють бактеріостатичну або бактерицидну дію, переважно впливають на грамнегативні бактерії. Застосовують при стійкості мікроорганізмів до інших хіміотерапевтичних засобів.

Налідиксова кислота стала першим препаратом із класу хінолонів, на основі якої було синтезовано низку хімічних сполук, які мають у молекулі один або кілька атомів фтору. Вони одержали назву «фторхінолони». Ці препарати проявляють високу активність щодо багатьох грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, володіють бактерицидною активністю. До них повільно розвивається резистентність мікроорганізмів. Більшість стафілококів чутливі до хінолонів. Стосовно анаеробних бактерій препарати не активні.

Усі фторхінолони добре й швидко всмоктуються з органів травлення, мало зв'язуються з білками плазми, проникають у різні органи, сечу, слину, кістки, мокротиння, лейкоцити. Концентрація препаратів (особливо цип-рофлоксацину) у лейкоцитах у 5-6 разів вища, ніж їхній рівень у позаклітинному просторі. Цим можна пояснити високу терапевтичну ефективність фторхінолонів під час дії на внутрішньолейкоцитарні бактерії. Виділяються вони переважно нирками.

Серед монофторхінолонів розрізняють *норфлоксацин*, *нефлоксацин*, *ципрофлоксацин* (ципробай) та *офлоксацин* (таривід). Ципрофлоксацин мало біотрансформується - 7% препарату виводиться у вигляді метаболітів, 80% - нирками. У разі захворювання нирок елімінація відбувається кишками. Офлоксацин стійкий до метаболічних перетворень, у незмінній формі через нирки виводиться 90-94 % препарату. Препарати гальмують метаболізм теофіліну і кофеїну, що може призвести до підвищення їх концентрації і токсичного впливу на ЦНС.

До дифторхінолонів належить *ломефлоксацин* (максаквін). Діє швидко і тривало, призначають по 1 таблетці на 1 добу. Біотрансформується дуже мало. Не взаємодіє з теофіліном та кофеїном. Має унікальний механізм дії, чим пояснюється відсутність перехресної стійкості. Дифторхінолони інгібують ДНК-гіразу - фермент, який відповідає за структуру та функцію ДНК у мікробній клітині; вона спричинює спіралізацію, зв'язування витків ДНК (перетворення ДНК на закриту циркулярну структуру), забезпечуючи її стабільність. Блокада ДНК-гірази призводить до розкручення витків ДНК і загибелі бактерій. Фторхінолони виявляють бактерицидну дію і на мікроорганізми, що перебувають у стані спокою. Є відомості про безпосередній зв'язок фторхінолонів з ДНК.

Препарати застосовують при інфекціях дихальних шляхів, середнього вуха, придаткових порожнин, м'яких тканин, шкіри, кісток, суглобів, сечових шляхів, нирок, статевих органів, травного каналу, а також при* Інфекціях у хворих зі зниженою активністю імунної системи. Фторхінолони добре переносяться, є відносно безпечними протимікробними засобами. Проте можуть виникати ускладнення з боку органів травлення (нудота, блювання, пронос, стоматит), ЦНС (запаморочення, головний біль, галюцинації, безсоння, тремор). У рідкісних випадках у разі введення великих доз можуть спостерігатися судоми. Припускають, що хінолони накопичуються в ЦНС і гальмують дію ГАМК на рецептори або витісняють цей гальмівний медіатор з рецепторів. Препарати протипоказані при епілепсії. Інколи фторхінолони

спричинюють шкірний висип, набряк обличчя, набрякання язика, явища фотосенсибілізації. Зміни крові бувають дуже рідко (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія). Інколи уражується хрящова поверхня суглобів. У зв'язку з цим не рекомендують призначати фторхінолони дітям і підліткам (у період формування скелету), а також вагітним і матерям годувальницям.

Похідні нітрофурану

До препаратів цієї групи належать похідні фурану з нітрогрупою. Спочатку їх використовували як антисептики, але потім було синтезовано засоби для хіміотерапевтичного застосування.

Нітрофурани мають широкий спектр, діючи на грампозитивні й грамнегативні мікроорганізми, в тому числі сальмонели, бруцели, найпростіші (трихомонади, лямблії), хламідії, анаероби. Залежно від концентрації справляють бактеріостатичний або бактерицидний вплив. Під впливом нітрофуранів пригнічується дихальний ланцюг циклу трикарбонових кислот (Кребса) у мікробній клітині, гальмуються клітинне дихання, ріст і розмноження мікроорганізмів, а порушення біосинтезу низки мембранних білків та активності дихальних ферментів може призвести до руйнування цитоплазматичної мембрани. Перевагою похідних нітрофурану є те, що вони діють на мікроорганізми, які стійкі до антибіотиків і сульфаніламідів. Резистентність до препаратів розвивається повільно. Нітрофурани підвищують імунні властивості організму на відміну від інших антибактеріальних засобів.

Препарати широко застосовують місцеве (*фурацилін, фурагін, фуразолідон*). Вони не втрачають активності за наявності гною і продуктів тканинного розпаду, стимулюють утворення грануляції, загоювання ран, не подразнюють тканин, їх використовують місцево при гнійній анаеробній тканинній інфекції, опіках, ангіні, кон'юнктивіті, гнійних ураженнях шкіри, гнійному отиті (вводять у вигляді крапель спиртовий розчин фурациліну), для промивання плевральної порожнини, гайморових та інших при-носових пазух.

У стоматологічній практиці використовують при гнійно-запальних процесах для обробки слизової оболонки порожнини рота (стоматит, гінгівіт), промивання ран при остеомієліті, для обробки післяопераційних ран. При кишкових інфекціях застосовують фуразолідон, який найактивніший стосовно грамнегативних бактерій, лямблій і трихомонад. Препарат призначають усередину при дизентерії, черевному тифу, паратифах, харчових токсикоінфекціях. Фуразолідон добре всмоктується і, виділяючись із жовчю, справляє антибактеріальний вплив у кишечнику. Фурадонін та фурагін використовують при інфекціях сечовивідних шляхів. Вони добре всмоктуються і створюють високу концентрацію в нирках, швидко виводяться з сечею.

Фуросепт утворює на поверхні тканини щільну еластичну плівку. Його застосовують для обробки порізів, саден, тріщин. Препарати розглядуваної групи можуть зумовити ускладнення (особливо фурадонін) з боку травного каналу (нудота, блювання, диспепсія). Для профілактики побічних ефектів нітрофурани призначають після їди. Рідше спостерігаються порушення функцій периферичної нервової системи (поліневрит), нирок, складу крові (через дефіцит фолієвої кислоти може бути анемія). У разі тривалого застосування може спостерігатися дефіцит вітамінів групи В. Для нітрофуранів характерна антабусо-подібна дія, особливо це буває у хворих на алкоголізм. Препарати проявляють мутагенні властивості, якщо їх приймати у великій дозах.

Похідні нітроімідазолу та ін.

Метронідазол (трихопол) є похідним нітроімідазолу. Був запропонований у 1957 р. для лікування захворювань, зумовлених найпростішими - трихомоніазу, лямбліозу, амебіазу. Згодом було встановлено, що метронідазол має широкий спектр антибактеріальної активності - діє на бактероїди, анаеробні коки, фузобактерії, клостридії та інші мікроорганізми, за винятком аеробних бактерій і грибів.

Препарат почали застосовувати при анаеробній інфекції після того, як з'явилося повідомлення про вилікування гінгівіту метронідазолом, призначеним з метою лікування трихомонадної інфекції.

Механізм дії препарату пов'язаний із прониканням метронідазолу в анаеробні мікроорганізми (у аеробні він не проникає), де він набуває активної форми (після відновлення

нітрогрупи під впливом редуктаз), унаслідок чого утворюється високоактивний метаболіт, котрий руйнує бактеріальну ДНК, зумовлюючи гальмування синтезу нуклеїнових кислот.

Метронідазол добре всмоктується з травного каналу, проникає в усі тканини й органи, накопичується в кістках, жовчі, проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Виділяється нирками (70-80%), зазнає біотрансформації з утворенням активного метаболіту, який на тривалий час затримується в тканинах. Препарат застосовують при анаеробній інфекції черевної порожнини, органів дихання, сечовивідних шляхів, гнійних анаеробних ранових інфекціях, анаеробному ендокардиті, змішаній інфекції ЦНС. Широко використовують метронідазол при лікуванні виразкової хвороби шлунка. Його призначають також у радіології для підвищення чутливості пухлин до променевої терапії. У стоматологічній практиці препарат знайшов широке застосування для лікування маргінального періодонтиту, пародонтиту, гострого виразкового гінгівіту, а також остеомієліту, флегмони й абсцесів щелепно-лицьової ділянки.

Із ускладнень відзначають порушення з боку органів травлення (нудота, блювання, пронос, сухість у порожнині рота, зниження апетиту), центральної і периферичної нервової системи (головний біль, запаморочення, безсоння, периферичний неврит), лейкопенію. У разі тривалого лікування метронідазолом може розвинутися грибова флора (кандидоз).

Фарингосепт (похідне тіосемікарбазону) справляє бактеріостатичний вплив, діє на гемолітичний зеленуватий стрептокок і пневмокок. Призначають при тонзиліті, стоматиті після їди сублінгвально 3-5 разів на 1 добу протягом 5 днів.

Антибактеріальні препарати є найпоширенішою в медичній практиці групою лікарських засобів. В теперішній час відомий більше 7000 антибактеріальних препаратів, але використання у світовій медичній практиці знайшли близько 200. Термінами «антибіотики», «антибактеріальні засоби», «хіміотерапевтики» поєднують всі лікарські препарати, що придушують життєдіяльність збудників інфекційних захворювань, таких як бактерії, грибки, віруси, найпростіші. Даний клас препаратів включає речовини: а) природні – які продукуються мікроорганізмами; б) напівсинтетичні - одержувані в результаті модифікації структури природних; в) синтетичні. Характер дії препаратів може бути бактерицидним (фунги - або вируцидним залежно від виду збудника), під яким розуміється повне руйнування клітини інфекційного агента, і бактеріостатичним, що позначає припинення розподілу його клітин. Спектри активності препаратів характеризують як «широкий» («ультраширокий», «відносно широкий») і «вузький» («антистафілококовий», «антианаеробний»).

З терапевтичними показаннями антибактеріальні засоби застосовують при інфекціях шкіри й м'яких тканин, кісток і суглобів, дихальних і сечовивідних шляхів, тазових органів, септицимії й ендокардиті, а також при різних показаннях у стоматологічній практиці.

Інфекції порожнини рота звичайно є одонтогенними по походженню й включають дентоальвеолярні, а також періодонтальні інфекції й інфекції глибоких фасціальних просторів. Мікробна флора гнійних одонтогенних інфекцій особової-щелепно-лицьової області є змішаною (облігантні анаероби виділяються від більшості хворих, а аероби – від половини з них). Переважними патогенами є бактерії, пептострептококи й стрептококи. Традиційно використовувані антибіотики найчастіше бувають неефективними в стоматологічній клініці. Так, *B. fragilis*, виділюваний майже в 30% випадків інфекцій, часто резистентний до пеніциліну, аналогічно, до препарату проявляють резистентність деякі штами. *B. melaninogenicus*, частого ізолята з орофарингеальної ділянки.

СИСТЕМАТИЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХ БУДОВИ, ПОХОДЖЕННЯ, МЕХАНІЗМУ Й СПЕКТРА ДІЇ

β-лактамі антибіотики:

I. Група пеніциліну:

А. Природні пеніциліни: бензилпеніциліни (калієва й натрієва сіль, ефіри, новокаїнова сіль), феноксиметилпеніцилін, бцилін I, бцилін III, бцилін V. Проявляють переважну активність у відношенні грампозитивної мікрофлори. Бактерицидний вид дії. Руйнуються пеніциліназою.

Б. Напівсинтетичні пеніциліни:

1) Пеніциліназостійкі: метицилін, оксацилін, клоксацилін, диклоксаксацилін, нафцилін, флуклоксацилін. Мають виражену активність стосовно грампозитивної мікрофлори. Бактерицидний вид дії.

2) Широкого спектра дії:

• ампіцилін, амоксацилін, півампіцилін, гентацилін, бакампеницилін, талампицилін. Активні у відношенні грампозитивних (крім тих, що продукують пеніциліназу) і грамнегативних (крім синьогнійної палички) мікроорганізмів;

• карбеніцилін, кориндацилін, карфецилін, тикарцилін. Активні стосовно грампозитивних (крім тих, що продукують пеніциліназу) і грамнегативних мікроорганізмів (у т.ч. до синьогнійної палички);

• азлоцилін, апацилін, мезлоцилін, сульбеніцилін, піперацилін - найбільш активні антисиньогнійні антибіотики.

3. Комбіновані пеніциліни (у т.ч. утримуючі інгібітори беталактамаз - клавуланову кислоту, сульбактам): ампіюкс (ампіцилін + оксацилін), ампільокс (ампіцилін + клоксацилін), унасин (ампицилін + сульбактам), амоксиклав, аугментин (амоксацилін + клавуланова кислота), тазоцин (піперацилін + тазобактам). Мають широкий спектр дії, стійкі до пеніцилінази й цефалоспоринової стафілококів.

II. Монобактами: азтреонам. Нові засоби, високоактивні у відношенні грам негативної мікрофлори. Стійкі до беталактазам. Бактерицидний вид дії.

III. Карбапенеми: іміпінем, циластатин, меропенем, біапенем. Нові високоактивні засоби широкого спектра дії (у тому числі діють на анаероби). Бактерицидний вид дії.

IV. Цефалоспоринові антибіотики. Напівсинтетичні препарати, з бактерицидним ефектом, широкого спектра дії, стійкі до беталактамаз.

Класифікація за поколіннями

I пок. Цефадроксил, цефазолін, цефалексин, цефалоридин, цефалотин, цефрадин. Висока активність у відношенні до грампозитивної флори (стафілококів, стрептококів, у т.ч. ті, що продукують бета-лактамази, пневмококів), паличок сибірської виразки, клостридій, коринебактерій, трепонем. Ефективні у відношення клінічно часто реєструємих грамнегативних мікроорганізмів (кишкова паличка, група клебсієл, протей мірабельний, гемофільна паличка).

II пок. Цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефоніцид, цефотетан, цефуроксим, цефоранід. Розширений спектр дії у відношенні до грамнегативних бактерій (гемолітичний стрептокок, клебсієла, гемофільна паличка, група протей, ентеробактер, серрація).

III пок. Моксалактам, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтизоксим, цефтріаксон, цефодизим. Володіють високою резистентністю до дії самих різних беталактамаз і мають більше широкий спектр дії у відношенні до грамнегативних бактерій. Характеризуються самою високою активністю по дії на ентеробактерії, включаючи мультирезистентні збудники.

IV пок. Цефепим, цефпіром, цефклідин, цефквіном, цефозопран, цефозеліз, B-1236, FK-037, YM-40220. Проявляють особливу ефективність у відношенні до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи анаеробні бактерії. Особливо ефективні проти мультирезистентних збудників, синьогнійної палички й ентеробактерій.

Комбіновані цефалоспоринової: сульперазон (цефоперазон+сульбактам).

V. Антибіотики - аміноглікозиди: широкого спектра дії, проявляють найбільшу активність стосовно грамнегативної мікрофлори. Бактеріостатичного й бактерицидного виду дії.

1. Природні: стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин.

2. Напівсинтетичні: амікацин, нетилміцин, ідепаміцин.

VI. Антибіотики - макроліди:

1. Природні: еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин, джозаміцин

2. Напівсинтетичні: рокситроміцин, кларитроміцин, диритроміцин, мидекаміцин, флуритроміцин, рокитаміцин.

3. Азаліди: азитроміцин.

Комбіновані: олететрин (олеандоміцин + тетрациклін).

VII. Антибіотики – тетрацикліни:

1. Природні: диметилхлортетрациклін, окситетрациклін, тетрациклін.

2. Напівсинтетичні: (морфоциклін, метациклін, доксидиклін, глікоциклін, міноциклін).

3. Комбіновані: олететрин (олеандоміцин + тетрациклін).

Мають широкий спектр дії. Бактеріостатичний вид дії.

VIII. Антибіотики групи левоміцетину:

1. Природні: хлорамфенікол.

2. Напівсинтетичні: левоміцетин, синтоміцин. Широкого спектра дії. Проявляють високу активність до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, анаеробам. Роблять бактеріостатичну дію.

IX. Антибіотики групи лінкозамідів (піранозидів):

1. Природні: лінкоміцин.

2. Напівсинтетичні: кліндаміцин.

Найбільшу активність проявляють по відношенню у відношенні грампозитивної аеробної й анаеробної мікрофлори. У відношенні до грамнегативних аеробів активності не проявляють. Бактеріостатичний вид дії.

X. Пептидні антибіотики:

Ванкоміцин. Відрізняється дуже високою антибактеріальною активністю стосовно грампозитивних бактерій, у т.ч., тих, що продукують пенициліназу й стійким до пеницилінам і цефалоспоринам. Робить бактерицидну дію.

XI. Анзаміцини:

1. Природні: рифаміцин.

2. Напівсинтетичні: рифампіцин. Широкого спектра дії. Найбільш активний стосовно мікробактерії туберкульозу. Бактерицидної дії.

XII. Флюорохінолони: ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пєфлєксацин, флероксацин, темафлоксацин. Новий клас синтетичних фтормістячих антибактеріальних засобів. Проявляють високу активність до більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Роблять бактерицидну дію.

XIII. Сульфаніламід: засоби широкого спектра дії, призначувані при резистентності мікрофлори до антибіотиків. Роблять бактеріостатичну дію.

А. Добре всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту:

• короткої дії (стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, уросульфам, етазол, сульфацил натрію);

• середньої дії (сульфазин);

• тривалої дії (сульфадіазин, сульфамометоксин, сульфадиметоксин);

• надтривалої дії (сульфален).

Б. Погано всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту (сульгін, фгалазол, фгазин, салазопіридазин).

В. Комбіновані (котримоксазол - бактрим, бісептол).

XIV. Нітрофуран: фурацилін, фурадонін, фуразолідон, ніфуроксазид. Препарати широкого спектра дії, ефективні до більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. В останні роки застосовують для лікування анаеробних інфекцій. Роблять бактерицидну дію.

XV. Похідні 4 і 8-оксихоліну: ентєросептол, нітроксолін, хінозол, фарінгосепт. Препарати широкого спектра антибактеріальної дії, більшу чутливість проявляє грамнегативна флора. Проявляють активність майже до всіх видів бактерій, найпростішим і грибам. Механізм дії бактерицидний.

XVI. Похідні хіноксаліну: діоксидин. Бактерицидні засоби широкого спектра дії.

XVII. Похідні нітронідазолу: метронідазол, тинідазол. Бактерицидні властивості, активні відносно найпростіших організмів і анаеробних бактерій. На аеробні бактерії не

впливають.

Загальні принципи раціональної хіміотерапії

1. Застосування ХТП варто проводити тільки після всебічного обстеження й установлення діагнозу.
2. Профілактичне застосування ХТП припустиме тільки за певними показниками:
 - а) Планових і невідкладних втручаннях у хірургічній практиці;
 - б) Проникаючих пораненнях черепа, грудей, живота;
 - в) Профілактиці сепсису в ослаблених хворих;
 - г) Контакті із хворими особливо небезпечними інфекціями;
 - д) Спалаху інфекційного захворювання в дитячому колективі.
 - е) Профілактиці діареї мандрівників.
3. Перед початком лікування необхідно зібрати алергологічний анамнез і провести відповідні діагностичні проби.
4. Хіміотерапія повинна проводитися в ранній період захворювання.
5. Необхідно використатовувати ХТП до якого високочутлива патогенна клітина. При відсутності бактеріологічного дослідження починають емпіричне лікування препаратами широкого спектра дії, ґрунтуючись на клінічних проявах захворювання й передбачуваній мікрофлорі. Пізніше, при необхідності, переходять на лікування більш ефективними стосовно виявленої мікрофлори препаратами або комбінаціями препаратів.
6. Необхідно в можливо короткий термін створити в тканинах терапевтичну концентрацію ХТП, що перешкоджає розподілу й росту мікроорганізмів і підтримувати її на заданому рівні певний час.
7. Для забезпечення максимальної концентрації у вогнищі інфекції ХТП можливо одночасно використовувати також місцеві способи застосування (субокипінгальний, в абсцес, внутрішньокістково, на поверхню слизових оболонок). У гнійні вогнища препарати вводять після попереднього їхнього промивання.
8. Курс лікування необхідно продовжувати до припинення основних симптомів захворювання, плюс 2-3 дні. При гострих інфекціях курс лікування звичайно не перевищує 10 днів, при хронічних - подовжується до 2-3 тижнів (іноді потрібні місяці лікування).
9. Варто використовувати такі ХТП, які виключають або максимально обмежують дію, що ушкоджує, лікарських засобів. Не можна використовувати препарати з односпрямованою органотоксичною дією.
10. Для підвищення ефективності лікування необхідно використовувати синергоїдні сполучення ХТП, що сприяють розширенню спектрів активності препаратів і гальмуюче формування резистентної мікрофлори.
11. Для потенціувальної дії антибактеріальних препаратів необхідно одночасно застосовувати лікарські засоби інших груп (протизапальні, антигістамінні, імуностимулюючі, ферментні, ін. препарати).

Пеніциліни

Перевагами пеніцилінів є низька токсичність, висока активність відносно клінічно значимих збудників і бактерицидний вид дії. Препарати БП ефективно впливають переважно на грампозитивні аеробні й анаеробні бактерії: стрептококи, стафілококи, пневмококи, збудників газової ганґрени, ботулізму, правця, дифтерії, сибірської виразки, деякі штами ентерококу. Із грамнегативних бактерій до них проявляють чутливість менінгокок, гонокок, актиноміцети й спірохети. В останні роки зросла вторинна стійкість мікроорганізмів, раніше чутливих до пеніцилінів. При інфекціях, викликаних грампозитивною мікрофлорою, найбільш активним препаратом є БП. Більше широким спектром дії відрізняються ампіцилін, амоксицилін, карбеніцилін, тикарцилін.

У практиці стоматології пеніциліни призначають при гострих гнійних запальних процесах (періостит, остеомієліт, флегмона, одонтогенний гайморит і сепсис, артрит скронево-нижньощелепного суглоба, генералізований пародонтит і гнійні захворювання слизової порожнини рота). Застосовують їх також при великих забруднених ранах і опікових поразках.

При використанні пеніцилінів лікареві особлива увага потрібно приділяти профілактиці

алергійних ускладнень. Важливо пам'ятати, що пеніцилінам властиво перехресну алергію. При виборі препаратів групи необхідно враховувати, що їхня відмінність складається в різній активності й широті спектра дії. Для емпіричної терапії варто обирати амокцилін або ампіокс, ампілокс. При розвитку резистентності мікроорганізмів доцільно використовувати комбінації беталактамних антибіотиків з інгібіторами беталактамаз (амоксиклав, тиментин). Місцеве застосування пеніцилінів не проводять у зв'язку з більше швидким розвитком у цих умовах резистентності мікроорганізмів. Побічні ефекти препаратів незначні. З огляду на наявність у вогнищі запалення мікробних асоціацій, застосовують також сполучення пеніцилінів з іншими хіміотерапевтиками. Найбільше часто використовуюваною є комбінація пеніцилінів з аміноглікозидами.

Цефалоспорины

Найбільш численна й важлива для клініки група ХТП. Представлена високоефективними препаратами широкого спектра дії, здатними забезпечити лікування практично всіх нозологічних форм. Мають бактерицидну дію. По будові й механізму дії подібні з пеніцилінами. Їхньою перевагою є підвищена стійкість до дії бактеріальних ферментів. Представники різних груп відрізняються по спектру дії. До всіх цефалоспоринів чутливі стрептококи, метицилінчутливий золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, гонокок, гемофільна паличка, кишкова паличка, група клебсієл, протей мірабельний. Серрація, протей ідолпозитивний, цитробактер стійкий навіть до цефалоспоринів 3 пок. До жодного цефалоспориноу не чутливий метицилінрезистентний золотистий стафілокок, *S. Jekeium*, *X. Maltophilia*, лістерія моноцитогенес, група легіонел.

У стоматологічній практиці препарати (особливо, орального застосування), можуть бути призначені при виразково-некротичних ураженнях слизової оболонки порожнини рота, генералізованому пародонтиті, гонорейному стоматиті, остеомієліті, інфекціях суглобів і м'яких тканин, викликаних стафілококами, стійкими до пеніциліну або іншими штамами мікроорганізмів і їхніх асоціацій.

Побічні ефекти препаратів незначні. Однак, з огляду на широке застосування ЦС у клініці, загальна кількість побічних реакцій вище ніж у пеніцилінів і аміноглікозидів. Алергійні реакції зустрічаються в 2% хворих. Парентеральні ЦС можуть викликати гематоми, кровотечі, флебіти. Найбільшу нефротоксичність проявляють цефалорідин, цефаклор і цефалотин.

При важких інфекціях цефотаксим, цефтазидим, цефтріаксон можуть бути призначені емпірично в якості монотерапії (у тих випадках, коли традиційно застосовують кілька антибіотиків). В особливо небезпечних випадках, при загрозливій життю інфекції або на тлі імуносупресії цефалоспориноу сполучають із аміноглікозидами, карбеніциліном, ванкоміцином, метронідазолом.

Карбапенеми

До карбапенемних антибіотиків відноситься іміпенем/циластатин - Тієнам. Препарат має надзвичайно широкий спектр, активний у відношенні грампозитивних аеробів і анаеробів (деякі стафілококи й окремі види стрептококів до іміпенему нечутливі). Бактерицидної дії. Препарат складається із двох компонентів: антибіотика іміпенему й специфічного інгібітору-ферменту-інгібітору - циластатину, що гальмує метаболізм іміпенему в нирках. Тиєнам має унікальні антибактеріальні властивості у зв'язку з особливим механізмом дії. Зокрема, не ушкоджується звичайними β-лактамазами плазмідного й хромосомного походження. У порівнянні з іншими β-лактамними препаратами дуже добре проникають через клітинну стінку й зв'язуються з іншою клітинною «мішенню», що сприяє швидкій загибелі мікроорганізму. Перехресна стійкість для препарату не характерна.

Тиєнам показаний для лікування змішаних інфекцій, викликаних чутливими штамами аеробних і анаеробних бактерій. Більшість цих змішаних інфекцій пов'язане із зараженням фекальною мікрофлорою, а також мікрофлорою шкіри або порожнини рота.

Висока ефективність тиєнаму відзначена проти багатьох інфекцій, викликаних аеробними й анаеробними, грампозитивними й грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринів, пеніцилінів і аміноглікозидів. Причому монотерапія цим антибіотиком приносить відмінні результати навіть у хворих на тлі хронічних захворювань (цукровий діабет,

коронарна недостатність, цироз печінки, ін.).

Макроліди

Є однієї з безпечних груп хіміотерапевтиків. Спектр дії макролідів у цілому подібний з пеніцилінами, характерними рисами є: бактеріостатичний ефект, переважна активність проти Г «+» коків (стрептококів, стафілококів), активність відносно небактеріальних збудників (мікоплазм, хламідій, спірохет); дуже низька токсичність, відсутність перехресної алергії з β -лактамами. Перевага надається певній активності у відношенні бактероїдів і ентеробактерій. Вважається «резервними» препаратами, тому що до них проявляють чутливість мікроорганізми, стійкі до пеніциліну, тетрацикліну, левоміцетину, стрептоміцину. Окремі представники цієї, досить великої, у цей час групи розрізняються по спектру дії. Так, олеандоміцин уступає еритроміцину по впливу на грампозитивні мікроорганізми. Більше широким спектром дії володіють «нові» макроліди - кларитроміцин, рокситроміцин і близький до них за структурою азалідний антибіотик азитроміцин. Останній по впливі на грамнегативні бактерії перевершує еритроміцин. Кларитроміцин (рулід) і азитроміцин (сумамед) активно поглинаються фагоцитами, більше, ніж пеніциліни, еритроміцин, тетрациклін. Рокситроміцин і азитроміцин при інфекції, викликаній грамнегативними мікроорганізмами, можуть проявляти більше виражену активність у порівнянні з еритроміцином, доксицикліном, амоксициліном, цефаклором. Препарати кислотстійкі, у зв'язку із чим можуть призначатися усередину. Добре всмоктуються й проникають у тканини (у тому числі, у кістки). Для створення високих концентрацій у плазмі можливе використання парентеральних шляхів введення.

Показаннями для призначення в стоматології є гострі гнійно-запальні процеси, викликані чутливою до препаратів мікрофлорою (періостит, остеомієліт, флегмона, абсцедуючий пародонтит, одонтогенний сепсис, піодермія, інфіковані рани). Призначають також при непереносимості пеницилінів і цефалоспоринів або алергії до них.

Макроліди можуть застосовуватися місцево у вигляді мазей для лікування гнійних уражень шкіри й інфікованих ран. Для підвищення ефективності й розширення спектра дії призначають у вигляді комбінацій з тетрациклінами, аміноглікозидами, сульфаніламидами, левоміцетином. З лінкозамидами не комбінувати!

Лінкозаміди

Високоєфективний препарат відносно стафілококів є лінкоміцин (включаючи PRSA, але на MRSA не діє), стрептококів (крім ентерококів), неспороутворюючих анаеробів. До лінкозамідів швидко розвивається стійкість мікрофлори, особливо стафілококів. Не має перехресну резистентність із пеніциліном, тетрацикліном, еритроміцином, хлорамфеніколом, неоміцином. У високих концентраціях накопичується в кістковій тканині. Клінічні дані свідчать про високу ефективність і низьку токсичності препарату в лікуванні одонтогенних інфекцій, поразки шкіри й м'яких тканин, кісток і суглобів. Відомо про позитивний вплив лінкоміцину на захисні сили організму. Незважаючи на широке й тривале використання в усьому світі в препараті відзначається низька частота випадків стійкості. Недоліком лінкоміцину є відсутність активності стосовно грамнегативних аеробних мікроорганізмів. В основному лінкоміцин вважається бактеріостатичним препаратом, але в окремих випадках діє бактеріцидно (стосовно гемолітичного стрептокока групи А и пневмококу).

Лінкоміцин добре всмоктується при ентеральному і парентеральному призначенні. Прийом їжі впливає на ступінь усмоктування (приймають не пізніше, ніж за 2 години до їжі). Максимальна концентрація в крові створюється через 2 години. Добре проникає в тканини. Виводиться нирками й печінкою. Для швидкого досягнення терапевтичної концентрації в амбулаторній практиці препарат часто призначають парентерально, щоб потім перейти на підтримуючу пероральну терапію. Залежно від тяжкості інфекційно-запального процесу можлива зміна частоти призначення антибіотика й збільшення добової дози, тому що препарат характеризується досить широким діапазоном терапевтичної дії. При загрозливій інфекції доза може становити до 8 г у добу.

Стоматологія. Найбільш важким інфекційним захворюванням, що є показанням до призначення лінкоміцину є гострий і хронічний остеомієліт. Розвиток гострого остеомієліту найбільше часто пов'язане із золотистим стафілококом або стрептококом, що поширюються

гематогенним шляхом. Збудником хронічного остеомієліту в 80% випадків є золотистий стафілокок, але також часто виявляються змішані інфекції. Серед анаеробів найбільше часто присутні бактероїди. Ефективність лінкоміцину при лікуванні інфекцій кісткової тканини пов'язана з його активним впливом на перераховані вище збудників. Тривалість лікування при гострому остеомієліті становить 10-14 днів, а при хронічному - від одного до трьох місяців після загоєння.

Лінкоміцин у цілому є низькотоксичним препаратом. Найбільш важким ускладненням (особливо при тривалому лікуванні) є випадки псевдомембранозного коліту, відносно рідко спостерігається лейкопенія, тромбоцитопенія, алергійні реакції, ін. Для лікування важких випадків псевдомембранозного коліту використовують метронідазол 250 мг 4 рази в добу 7-14 днів, у легеньх - досить скасування препарату.

Місцеве застосування лінкоміцину (2% мазь) показано у випадках наявності чутливої мікрофлори при виразково-некротичних ураженнях слизової оболонки порожнини рота, захворюваннях тканин пародонта, шкіри особи, інфікованих ранах. Важливою областю застосування вважається також призначення препарату після великих травматологічних втручань, особливо операцій, пов'язаних із протезуванням.

З метою підвищення ефективності терапії запального процесу використовують комбінації лінкоміцину з іншими хіміотерапевтиками. Антагоністичною вважається комбінація лінкоміцину з еритроміцином або хлорамфеніолом. Це явище зв'язують із впливом всіх трьох препаратів на одну мішень у рибосомах.

Клиндаміцин приблизно в 8 разів активніше лінкоміцину по впливі на золотистий стафілокок і стрептокок. Відносно золотистого стафілокока проявляє більшу активність, ніж еритроміцин. Впливає на резистентні до пеніциліну, еритроміцину, метициліну штами мікроорганізмів. Проявляє високу активність у відношенні до грампозитивних і грамнегативних анаеробів, активно впливає на плазмодії й токсоплазму. Препарат токсичніший лінкоміцину, можливість виникнення псевдомембранозного коліту при його застосуванні становить 0,3-21% випадків, що обмежує його широке застосування в клініці.

Аміноглікозиди

Антибіотики цієї групи займають одне з найбільш важливих місць у лікуванні інфекційних захворювань. Їх представляють препарати широкого спектра дії, активні у відношенні багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій. Особливо важлива активність аміноглікозидів у відношенні до грамнегативних мікроорганізмів. Слабкіше вони діють на стрептококи, пневмококи, ентерококи. чутливі до них анаеробні мікроорганізми. Володіють бактеріостатичним і бактеріцидним механізмом дії. До I-му покоління аміноглікозидів відносяться стрептоміцин, канаміцин, мономіцин і неоміцин. За останнім часом відзначене зростання стійкості мікроорганізмів до цих препаратів. Представником II-го покоління є гентаміцин, що перевершує по ефективності препарати I покоління й активно впливає на синьогнійну паличку (останнім часом також відзначене формування резистентності мікроорганізмів). До III-му покоління відносяться тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин. У свою чергу останні характеризуються більше вираженим ефектом у відношенні до синьогнійної палички й ряду інших мікроорганізмів. Для аміноглікозидних антибіотиків характерна перехресна стійкість. При резистентності мікроорганізмів до гентаміцину й тобраміцину можуть бути ефективні амікацин або нетилміцин. Штами, стійкі до амікацину, проявляють резистентність до всіх аміноглікозидів. По ступеню убування антибактеріальної активності аміноглікозиди розташовуються в такий спосіб: амікацин - нетилміцин-сизоміцин - гентаміцин - тобраміцин - неоміцин - канаміцин - мономіцин.

Показаннями до призначення препаратів у стоматологічній практиці є патологічні процеси, викликані змішаною мікрофлорою: гострі одонтогенні септичні захворювання, інфіковані рани, генералізований пародонтит, виразково-некротичні ураження. Застосовують їх також для профілактики гнійних процесів після хірургічних маніпуляцій.

Аміноглікозиди є токсичними антибіотиками (нефро-, ото-, гепатотоксична дія). При перевищенні їх СТК у сироватці небезпека токсичних ефектів зростає. По убуванню токсичного ефекту препарати розташовуються в такий спосіб: неоміцин - мономіцин -

канаміцин - дигідрострептоміцин - гентаміцин - стрептоміцин - тобраміцин - амікацин – нетилміцин. Аміноглікозиди у зв'язку з низьким терапевтичним індексом призначають не більше 5-7 днів. Дітям до 1 року призначати небажано. Нетилміцин, однак, з успіхом застосовують у комплексному лікуванні дітей із гнійно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки.

При важких гнійних процесах можна одночасно використати аміноглікозиди місцево на марлевих серветках, просочених розчином антибіотика (40-80 мг гентаміцину сульфату на 20-30 мл кип'яченої води). У пародонтальні кишені вводять у вигляді 0,1% водяного розчину на 10-15 хвилин. Для змазування слизової оболонки порожнини рота застосовують 0,1% мазь гентаміцину сульфату або неоміцину сульфату - 2% мазь. Є готові комбіновані мазі: «Дипрогент», «Кенакомб», «Локакортен-Н».

Одним з переваг аміноглікозидів є синергоїдна дія на мікроорганізми в комбінації з бета-лактамами антибіотиками. Високоєфективним сполученням при важких процесах вважається «аміноглікозид + кліндаміцин» (перевершує "пеніцилін + аміноглікозид").

Матеріали для самоконтролю

1. Назвати препарати групи антисептиків:

- а) перекис водню;
- б) індометацин;
- в) лідаза.

2. Які лікарські засоби мають фунгіцидну дію і застосовуються в лікуванні кандидозу слизової оболонки порожнини рота?

- а) антисептики групи кислот і основи;
- б) антисептики групи катіонних детергентів;
- в) антисептики групи галогенмістких сполук.

3. Визначити лікарські засоби для антисептичної обробки гнійної рани шкіри:

- а) перекис водню;
- б) хлорамін;
- в) калію перманганат;
- г) хлоргексидин;
- д) етакридину лактат.

4. Визначити лікарські засоби, які використовуються для антисептичної обробки твердих тканин зуба:

- а) перекис водню;
- б) розчин Люголю;
- в) спирт етиловий;
- г) метиленовий синій;
- д) терилігін.

5. Назвати препарат, який має бактерицидну дію:

- а) сульфален;
- б) фгалазол;
- в) бісептол.

6. Назвати СА, для якого глюкуронізація є основним шляхом біотрансформації:

- а) сульфадіметоксин;
- б) етазол;
- в) норсульфазол.

7. Для яких синтетичних антибактеріальних препаратів характерно пригнічення ДНК-гірази:

- а) фторхінолони;
- б) сульфаніламід;
- в) нітрофуран.

8. Який синтетичний антибактеріальний препарат вибору при анаеробній інфекції:

- а) метронідазол;

б) нітроксолін;

в) фурацилін.

9. Які синтетичні антибактеріальні засоби, що мають виражену нейротоксичну дію:

а) похідні оксихінолону;

б) СА;

в) нітрофурани.

10. Назвати синтетичний антибактеріальні засоби, які діють на Гр.- аеробну флору:

а) ципрофлоксацин;

б) нітроксолін;

в) метронідазол.

11. Назвати препарати вибору для лікування неспецифічного виразкового коліту.

12. Назвати синтетичні антибактеріальні препарати, що мають остеотропну дію.

13. Обґрунтувати вибір антибактеріального препарату для місцевого лікування гнійного процесу.

14. Визначити середньодобову дозу ципрофлоксацину в залежності від тяжкості інфекційно-запального процесу:

а) 250 мг-500 мг-750 мг двічі на добу;

б) 250 мг - 500 мг - 750 мг один раз на добу;

в) 750 мг - 1500 мг - 3000 мг один раз на добу.

15. Які лікарські засоби доповнюють патогенетичне лікування неспецифічному виразковому коліті:

а) салазопірідазин;

б) нітроксолін;

в) норфлоксацин.

16. Визначити антибактеріальні препарати, які мають антипсевдомонадну активність:

а) ципрофлоксацин;

б) сульфадімезин;

в) фурацилін;

г) бісептол.

17. Назвати препарат, який має бактерицидну дію:

а) ампіцилін;

б) еритроміцин;

в) фурадонін.

18. Для механізму дії яких антибіотиків характерно пригнічення синтезу білка:

а) лінкоміцин;

б) пеніцилін;

в) цефазолін.

19. Який антибактеріальний препарат негативно впливає на функцію нирок:

а) поліміксин В;

б) пеніцилін;

в) еритроміцин.

20. Які антибактеріальні засоби, що мають виражений вплив на анаеробну мікрофлору:

а) кліндаміцин;

б) цефазолін;

в) ампіцилін.

21. Назвати антибактеріальні засоби, які діють на стафілокок, що виділяє пеніциліназу:

а) ампіцилін;

б) оксацилін;

в) цефазолін.

22. Назвати препарати вибору для лікування періоститу

- а) пеніцилін;
- б) еритроміцин;
- в) лінкоміцин;
- г) норфлуксацин.

23. Визначити антибактеріальні препарати, які мають антипсевдомонадну активність:

- а) гентаміцин;
- б) амікацин;
- в) цефтазидим.

Задачі для самоконтролю:

Задача 1.

Хворому з інфекційною раною обличчя лікар призначив стрептоцидову емульсію. Чи раціональне таке призначення?

Задача 2.

При загостренні хронічної пневмонії на фоні лікування СА у хворого з'явився біль у ділянці попереку та ускладнення сечовиділення. Які можливі причини цього ускладнення та міри їх профілактики?

Задача 3.

У хворого захворювання сечовивідних шляхів, викликане змішаною флорою: стрепто- та пневмококовою. Призначте можливі ХТЗ, обґрунтувавши їх вибір, дози та шляхи введення. Відмітити протипоказання та можливі ускладнення.

Задача 4.

Хворому 25 років, скаржиться на біль та печію слизової оболонки, особливо при вживанні їжі, температура 38,3°, біль в області регіональних вузлів.

Об'єктивно: слизова оболонка ясен рихла, набрякла, місцями край покритий сірватими некротичними плівками, які знімаються та залишається кровотеча ерозія, різко болюча, іноді з домішками крові.

Встановіть діагноз. Назначте схему лікування. Яку антисептичну обробку Ви порекомендуєте?

Задача 5.

Які антисептики потрібно використовувати при лікуванні гострих та хронічних періодонтитів?

Задача 6.

У хворого, який в ургентному порядку був прооперований з приводу розлитого перитоніту апендикулярного походження. В реанімаційному відділенні був призначений антибіотик по 80 мг через 8 годин в/в. На п'ятий день хворий звернув увагу лікаря на погіршення слуху. Чому це трапилось? Як допомогти хворому? Який антибіотик був призначений?

Задача 7.

Після самостійного використання амоксиклав у хворого з'явилися слідуючі скарги: сухість шкіри, понос, ураження слизової оболонки порожнини рота. Яке ускладнення даної хіміотерапії у хворого? Тактика лікаря?

Задача 8.

Хворий звернувся до лікаря і йому був поставлений діагноз: гостре запалення легенів зліва. Лікар призначив цефтріаксон. Медсестра зробила ін'єкцію, хворий вкрився червоними плямами, виникла задуха, втратив свідомість. Об-но: пульс – 130 уд/хв., АТ - 60/20 мм рт. ст. Діагноз? Тактика лікаря?

4.3. Практичні завдання, які виконуються на занятті:

4.3.1. Заповнити таблицю:

Препарат	Визначити фармакологічну належність
Ітраконазол	

Ністатин	
Ацикловір	
Осельтамівір	
Ремантадин	
Азидотимидин	
Флюконазол	
Амфотерицин В	
Інтерферон	
Валацикловір	
Клотримазол	
Натаміцин	

4.3.2. Вирішити тестові завдання:

- Назвати протигерпетичний препарат:
 - *ацикловір;
 - індометацин;
 - ністатин.
- Назвати протигрипозний препарат:
 - *оксолін;
 - флюконазол;
 - азидотимидин.
- Назвати препарати, які діють на гриби роду Candida:
 - гризеофульвін;
 - * амфотерицин В;
 - *ністатин.
- Назвати малотоксичний препарат, який використовують для лікування системних мікозів:
 - мікосептин;
 - гризеофульвін;
 - *флюконазол.
- Назвати препарати, які використовують для лікування СНІДу:
 - теброфен;
 - *азидотимидин;
 - інтерлейкін-2.
- Назвати препарат з інтерферонстимулюючою дією:
 - *мефенамова кислота;
 - реаферон;
 - інтерферон.
- Назвати протигрибкові препарати, які застосовуються для лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота:
 - *декамін;
 - *ністатин;
 - гризеофульвін.

ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ

Противірусна терапія на сьогодні являється актуальною і, на жаль, не досить успішною. Вимоги до фармакокінетичних властивостей противірусних препаратів значно вищі, ніж до будь-яких інших хіміотерапевтичних засобів. Ці препарати мусять добре всмоктуватися у кров, створювати високий, тривалий рівень вмісту плазмі, легко проникати до міжклітинної рідини. Їх ефективність цілком визначається здатністю долати цитоплазматичні мембрани, накопичуватися, а також розподілятися в середині клітини, оскільки віруси існують усередині клітин та приймають участь у їх метаболізмі. Віруси можуть підпадати під вплив навіть до

того, ніж потрапити до клітини, або ж під час переходу з клітини до клітини, звідси і клінічна симптоматика вже після того, як завершується фаза максимального розмноження вірусу. Тому у перспективі боротьба з вірусними інфекціями буде полягати в їх профілактиці, або в лікуванні контактних з хворим осіб в інкубаційному періоді захворювання.

Основні групи протівірусних засобів:

1. Протигрипозні препарати:

ремантадин, амантадин, оксолін, теброфен, рібавірин.

2. Протигерпетичні препарати:

ідоксурідин, флореналь, бонафтон, ріудоксол, госипол.

3. Препарати широкого спектру дії:

інтерферон, відарабін, ацикловір, мефенамова кислота, амівон та інші.

4. Протівірусні препарати для лікування СНІДу:

азидотимідин, фосфазид, сурамін, ізопринозин, інтерлейкін-2, гетеропланіон-23.

Для профілактики та лікування вірусних інфекцій в стоматологічній клініці часто використовують інтерферони (біогенні речовини, що продукуються в клітинах людини у відповідь на укорінення вірусів) і реферон (відповідає людському α_2 -інтерферону). У стоматологічній практиці інтерферон використовують у вигляді аплікацій, інстиляції для лікування герметичного стоматиту.

Для лікування герметичного стоматиту, червоного плоского лишая, герпесу, виразково-некротичного гінгівіту та стоматиту застосовують місцево (у вигляді розчину або мазей) бонафтон, теброфен, ріудоксол, госипол, ацикловір.

Оксолін

Показання. Грипозний стоматит, хейліт, оперізуючий лишай, хронічний рецидивуючий гострий герпес, яшур, вірусні бородавки, інфекційний моноклеоз, кір, коклюш та ін.

Спосіб застосування. Свіжоприготований 0,25% розчин застосовують для аплікацій на уражені ділянки слизової оболонки порожнини рота, ротових ванночок (2 - 3 рази на добу по 15-20 хв). Слизову оболонку порожнини можна змащувати 0,25 - 0,5 % оксоліновою маззю (2 рази на добу).

Мазь теброфену

Показання. Гострий афтозний стоматит; хронічний рецидивуючий герпес; оперізуючий лишай; червоний плоский лишай.

Спосіб застосування. 0,25 - 0,5% маззю змащують слизову оболонку порожнини рота 2 рази на добу.

Мефенамова кислота

Показання. Післягрипозний стоматит; гострий афтозний стоматит; хронічний рецидивуючий герпес; оперізуючий лишай; зміни в порожнині рота при яшурі, вірусних бородавках, інфекційному моноклеозі, корі, коклюші та ін.

Спосіб застосування. 0,25 - 0,5% маззю змащують уражені ділянки слизової оболонки порожнини рота, губів 2 рази на добу.

Ріудоксол

Показання. Грипозний, гострий афтозний та хронічний рецидивуючий стоматит; оперізуючий лишай, багатоформова ексудативна еритема; ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая; виразково-некротичний гінгівостоматит; грибові ураження слизової оболонки порожнини рота.

Спосіб застосування. 0,25 - 0,5% мазь тонким шаром наносять на уражені ділянки слизової оболонки порожнини рота і губів 1-3 рази на добу протягом 1-3 тиж.

Бонафтон

Показання. Грипозний та гострий афтозний стоматит; гінгівіт; простий і оперізуючий лишай; зміни в порожнині рота при кору, коклюші, яшурі, інфекційному моноклеозі тощо.

Спосіб застосування. Всередину по 0,1 г 3-4 рази на добу протягом 3-20 днів (залежно від перебігу хвороби).

На уражені ділянки слизової оболонки порожнини рота і губів 4-6 разів на добу тонким шаром накладають 0,25% мазь, при масивних ерозіях - 0,05% мазь.

Госипол

Показання. Гострий афтозний стоматит; простий пухирцевий і оперізуючий лишай; зміни в порожнині рота при корі, коклюші, ящури, інфекційному мононуклеозі, вірусних хворобах.

Спосіб застосування. 3% лінімент тонким шаром наносять на уражені ділянки слизової оболонки порожнини рота 4-6 разів на добу протягом 5-7 діб.

Інтерферон

Показання. Для профілактики грипу, післягрипозного стоматиту, гострого афтозного стоматиту, простого пухирцевого і оперізуючого лишая та інших вірусних уражень слизової оболонки порожнини рота.

Спосіб застосування. Призначають у ранній стадії хвороби у вигляді аерозольних інгаляцій. Для однієї інгаляції вміст 3 ампул розчиняють на добу через 1-2 год протягом 2-3 діб.

Рематадин

Показання. Гострий афтозний стоматит, простий пухирчастий та оперізуючий лишай; вірусні ураження слизової оболонки порожнини рота.

Спосіб застосування. У першу добу захворювання призначають по 0,1г рази на добу, в другу й третю - по 0,1г 2 рази на добу, на четверту - по 0,1г на добу. Для профілактики грипу щоденно приймають по 0,05г раз на добу протягом 10-15 діб.

Полудан

Показання. Гострий афтозний стоматит, оперізуючий лишай; вірусні ураження слизової оболонки порожнини рота.

Спосіб застосування. Для аплікацій на слизову оболонку порожнини рота 0,2 мг порошку розчиняють у 2 мл дистильованої води. Препарат використовують лише в умовах поліклініки. Аплікати змінюють 4-5 разів на добу.

ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ

Протигрибкові засоби пригнічують ріст та розмноження патогенних грибів, що дозволяє використовувати їх для профілактики та лікування мікозу. Вибір лікарських препаратів залежить від локалізації процесу - поверхневий чи глибокий мікоз - і виду збудника - дріжджові, плісеневі гриби, дерматоміцети, актиноміцети, тощо.

Основні групи протигрибкових засобів:

Полієнові антибіотики:

ністатин, леворин, амфотеріцин В, пімафуцин.

Похідні імідазолу:

кеконазол, міконазол, клотримазол, ізоконазол.

Похідні тріазолу:

флюконазол, інтроконазол.

Препарати різної хімічної структури:

флуцїнозин, гризеофульвін, тербінафін, декамін та інші.

У стоматологічній практиці велике значення мають препарати, які пригнічують ріст і розмноження гриба *Candida*, котрий є патогенним для ослабленого організму і за відсутності мікробів-антагоністів, наприклад, при дисбактеріозі, спричиненому антибактеріальними хіміотерапевтичними препаратами, що пригнічують кишкову флору. Кандидомікоз частіше виникає на слизових оболонках порожнини рота, органів травлення, на шкірі. Інколи уражає внутрішні органи.

Клопримазол

Показання. Грибковий стоматит; хейліт; червоний плоский лишай; генералізований пародонтит.

Спосіб застосування. Місцеве застосовують 1% розчин чи 1% мазь. Розчин використовують для аплікацій на уражені ділянки, введення в пародонтальні кишені на 10-15 хв. Мазь тонким шаром наносять на уражені ділянки 2-3 рази на добу. Курс лікування триває 4 тиж.

Декамін

Показання. Виразково-некротичне ураження слизової оболонки порожнини рота; генералізований пародонтит у період загострення, особливо зумовлений грибами.

Спосіб застосування. Призначають по 1-2 карамелі (0,15 мг) через 3-5 год, при тяжких ураженнях - через 2 год. Карамель кладуть під язик або за щок і тримають доти, поки вона розсмокчеться. Треба утриматись від ковтання.

Мікосептин

Показання. Грибкові ураження шкіри обличчя і слизової оболонки порожнини рота, губів; генералізований пародонтит, спричинений грибами.

Спосіб застосування. Мазь тонким шаром наносять на уражені ділянки шкіри обличчя, слизової оболонки порожнини рота, губів 2-3 рази на добу. В пародонтальні кишені вводять на гладилці і зверху покривають твердіючою пов'язкою. Тривалість курсу лікування залежить від перебігу процесу (в середньому 2-3 тиж.). Необхідний мікробіологічний контроль за вмістом пародонтальних кишень.

Леворин

Показання. Трихомоніаз, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, губів і внутрішніх органів; для профілактики розвитку кандидамікозу при тривалому застосуванні антибіотиків тетрациклінового роду, левоміцетину, неоміцину сульфату, ін.

Спосіб застосування. Для полоскання рота, зрошення, ротових ванночок, аплікацій на ясна використовують водну суспензію (1:500) 2-3 рази на добу протягом 15-20 діб. Для дії приготування до 2 г леворину додають 200 мл 95% етилового спирту і залишають на 5-10 хв. Потім спиртову суспензію переливають у посудину, що містить 300-400 мл дистильованої води, перемішують і доводять до загального об'єму 100 мл. Готують суміш у день застосування.

Всередину дорослим призначають по 500 000 ОД в таблетках чи капсулах 2-4 рази на добу протягом 10-12 діб. Лікування можна повторити через 5-7 діб.

При кандидамікозі слизової оболонки порожнини рота використовують защічні (трансбукальні) таблетки, які містять 500 000 ОД антибіотика. Таблетки розсмоктуються в роті протягом 10-15 діб.

Мазь леворину (в 1 г - 500 000 ОД) наносять тонким шаром на слизову оболонку порожнини рота, губів 2-3 рази на добу протягом 10-15 діб.

При введенні всередину одночасно рекомендується призначити вітаміни групи В, кислоту аскорбінову.

Леворину натрієва сіль

Показання. Трихомоніаз; грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота і внутрішніх органів.

Спосіб застосування. Водні розчини застосовують для аерозольних інгаляцій, зрошення слизової оболонки порожнини рота. Для інгаляцій застосовують розчин леворину і співвідношенні 100 000 - 200 000 ОД на 5 мл дистильованої води. Інгаляції виконують 2-3 рази на добу протягом 15-20 хв. Курс лікування - 7-10 діб. Лікування можна повторити через 5-7 діб.

Амфотерицин В

Показання. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота, губів, шкіри обличчя.

Спосіб застосування. Для аплікацій, зрошення, аерозольних інгаляцій розчин готують безпосередньо перед використанням. Вміст флакона (50 000 ОД) розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій. Аплікати накладають на уражені поверхні 2-3 рази на добу протягом 15-20 хв. На інгаляцію - 500 000 ОД. До розчину додають 5-10 крапель гліцерину, при користуванні інгаляторами, що працюють на вдиху, дозу зменшують до 25 000 ОД. Курс лікування - 10-14 діб. Його можна повторити через 7-10 діб. Невикористаний розчин можна зберігати в холодильнику 24 години.

Амфотерицин В мазь

Показання. Грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота, губів, шкіри обличчя.

Спосіб застосування. Мазь наносять тонким шаром на уражені ділянки шкіри обличчя, губів, слизової оболонки порожнини рота 1-2 рази на добу. Курс лікування - 10-12 діб.

Амфоглюкамін

Показання. Кандидомікоз слизової оболонки порожнини рота, губ, шкіри обличчя.

Спосіб застосування. Дорослим призначають по 200 00 ОД 2 рази на добу після їди. В разі неефективності дозу збільшують до 500 000 ОД на добу. При обмеженому кандидамікозі курс лікування складає 10-15 діб, при поширеному - 3-4 тиж. Лікування можна повторити через 5-7 діб. Воно проводиться під контролем лікаря.

Мікогептин

Показання. Кандидомікоз слизової оболонки порожнини рота, губ, шкіри обличчя.

Спосіб застосування. Всередину призначають по 500000 ОД 3-4 рази на добу або по 250000 ОД 6-8 разів на добу, при тяжких кандидамікозах - по 500000 ОД 6-8 разів на добу. Оскільки активність ністатину слабшає в присутності іонів магнію, кальцію, жирних кислот, цистеїну, глютаміну, глюкози, мальтози, лактози тощо, препарат вводять натще і за 30 хв до їди протягом 10-14 діб. Курс лікування - 7-10 діб.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Назвати протигрипозні препарати, які застосовуються з метою профілактики.
2. Назвати схему лікування грипу ремантадином.
3. Назвати антисептики, які мають фунгіцидну дію.
4. Назвати малотоксичні протигрибкові засоби, які використовуються для лікування кандидомікозу слизової оболонки порожнини рота.
5. Визначити схему лікування грипу ремантадином:
 - а) 1 доба – 0,1г x 3 р; 2,3-тя доба – по 0,1г x 2 р; 4-та доба 0,1 г x 1;
 - б) 1 доба – 0,3 г x 1 р; 2,3-тя доба – 0,5г x 1 р; 4 доба – 0,6 г x 1 р.
6. Визначити дозу флюконазолу для лікування орофарінгеального кандидозу у дорослих:
 - а) 100 мг на добу на протязі 7 днів;
 - б) 200 мг на добу одноразово;
7. Які лікарські засоби доповнюють патогенетичне лікування герметичного стоматиту:
 - а) дезоксирібонуклеаза;
 - б) індометацин;
 - в) ацикловір.
8. Які лікарські засоби використовують в лікуванні кандидамікозу слизової оболонки порожнини рота:
 - а) розчин мефенамової кислоти;
 - б) ністатін;
 - в) розчин борної кислоти.
9. Визначити лікарські препарати, які застосовуються для лікування герпетичного стоматиту:
 - а) мефенамова кислота;
 - б) амізон;
 - в) ацикловір;
 - г) інтерферон;
 - д) тетрациклін.
10. Визначити лікарські препарати, які застосовують для лікування кандидамікозу слизової оболонки порожнини рота:
 - а) грізеофульвін;
 - б) пімафуцин;
 - в) ністатін;
 - г) флюконазол;
 - д) натрію гідракарбанат

Б. Задачі для самоконтролю

Задача 1

У хворого М. два дні тому з'явилися: підвищення температури (37-41C0) і загальна

слабкість, потім – біль в порожнині рота, яка збільшується при вживанні їжі та розмові. Об'єктивно: слизова порожнини рота гіперемійована, набрякла, є маленькі везикулярні аорти, покриті сіро-білим нальотом, розміщені на щоках, твердому піднебінні, губах. Язик обкладений, слиновиділення підвищене. **Поставте діагноз. Призначте лікування.**

Задача 2

У хворого Н. після нервового потрясіння та охолодження з'явилися висипи в порожнині рота у вигляді малих (1-2 мм) візикул на гіперемійованому фоні на твердому піднебінні, червоній каймі губ, на межі зі шкірою та шкірою навколо губ. Раніше у хворого теж спостерігались аналогічні явища. Об'єктивно: на слизовій оболонці порожнини рота є пухирці та болючі ерозії, окремі, вкриті біло-жовтим фібринозним нальотом, болючі при пальпації. **Призначте лікування.**

Задача 3

Хворий А., 50 років, звернувся до терапевта зі скаргами на слабкість, головний біль, підвищення температури до 39 С⁰, пекучий біль та сип в області щоки. Терапевт встановив діагноз: оперізуючий герпес і призначив відповідне лікування. До стоматолога хворий звернувся в зв'язку зі скаргами на висипання в порожнині рота. Об'єктивно: на внутрішній поверхні лівої щоки є ерозії, вкриті фібринозним нальотом, болючі при пальпації. Слизова щоки гіперемійована, набрякла. **Призначте лікування.**

Задача 4

У хворого М., 60 років, з'явилися скарги на біль в щелепі під протезом верхньої щелепи, заїди. Об'єктивно: слизова верхньої щелепи яскраво гіперемійована, суха, є окремі ерозії. Виявляється також атрофія сосочків язика та заїди. **Поставте діагноз. Призначте лікування.**

Задача 5

Хворий А., звернувся до лікаря зі скаргами на біль і опіки в порожнині рота, особливо при вживанні їжі, присутність налігу. Об'єктивно: на гіперемійованій слизовій щік є дрібні білі нальоти. На язиці білі щільні нальоти нагадують звернуте молоко або сир. Наліг відповідно легко знімається тампоном, виявляючи гіперемійовану слизову. **Поставте діагноз. Призначте лікування.**

Література:

Основна:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.: ил.
2. Клінічна фармакологія: підручник/ кол. авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. -К.: Медицина, 2008, с. 226-257.
3. Клінічна фармакологія: підручник / кол. авторів; за ред. О.М.Біловола, О.Ф. Возіанова, І.К. Латогуза та ін. - К.: Здоров'я, 2005 - Т.1 – С. 264-320.
4. Клиническая фармакология: учебник под ред. И.А.Зупанца, С.В. Наметова, А.П. Викторова. - Х.: изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - Т.1 - С. 194-230.
5. Залюбовська О.І., Коваль С.М., Литвинова О.М. Клінічна фармакологія: Підручник. - Х.: Видавничий Дім «Інжек», 2003 - С. 250-264.
6. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-ПБ.: Фолиант, 1998. – 496 с.
7. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – Москва, 1993. – 393 с.
8. Латогуз І.К., Мала Л.Т., Циганенко А.Я Клінічна фармакологія (у двох томах). – Харків: "Основа", 2000. – 539 с.
9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1999. – 440 с.
10. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. (в 2 томах).– М.: Медицина, 1991.
11. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І.С., Бобирьов В.М., Горчакова Н.О. та ін. – Вінниця, «Нова книга», 2009. – 480 с.
12. Бугалов В.П., Макарова Т.П., Черезова И.Н. Клиническая фармакология. Учебное пособие.– Казань: «Булгар-пресс», 2003. – 168 с.

Додаткова:

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страгунского Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. – Москва. – 2002.
2. Фармакотерапия неотложных состояний: Пер. с англ. Сусли Г.М., Мазур Г., Куньон Р.Е. и др. – М.; СПб.: “Издательство БИНОМ” – “Невский Диалект”, 1999. – 633 с.
3. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ.– М.: Медицина, 1991. – 302 с.
4. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов.– М.: Мед. Литература, 1999. - Т.1. – С. 286-322.
5. Данилевський М.Ф., Мохорт М.А., Мохорт В.Б. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту.– Київ, 1991. – 259 с.
6. Довідник з фармакотерапії основних стоматологічних захворювань. Мухіна Є.А., Гикавий В.І. – Кишинев, 1990. – 32 с.
7. Захворювання зубів і порожнини рота. Мастеров Ю.І., Скрипнікова Т.П., Семенець В.Г. – Полтава: ПБМУ, УМСА, 2001. – 352 с.
8. Максименко П.Т. Побічна дія медикаментозних засобів у стоматологічній практиці. Навчальний посібник. – Полтава, 2004. – 184 с.
9. Рациональная терапия в стоматологии: Рук. для практикующих врачей / Барер Г.М., Зорян Е.В., Агапов В.С., Афанасьев В.В. и др. – Москва: «Литература», 2006. – 568с.
10. Лекарственные препараты, применяемые в стоматологии / Под ред. В.В.Яснецова, Г.Н.Ефремовой. – Москва: «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 334 с.
11. Побочное действие лекарств. Справочник / Под ред. Дрогвоз С.М. – Харьков: «СИМ», 2010. – 480 с.
12. Харьков Л.В., Яковенко Л.Н. Справочник хирурга-стоматолога. – Москва: «Книга плюс», 2008. – 372 с.

Інформаційні ресурси

1. <http://cardio.medi.ru/66.htm/>
2. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
3. <http://intl-ajrcm.atsjournals.org/>
4. <http://thorax.bmjournals.com/>
5. <http://ukrcardio.org/>
6. <http://ukrmed.org.ua/>
7. <http://www.aafa.org/>
8. <http://www.cardiolog.org/>
9. <http://www.cardiosila.ru/>
10. <http://www.chestjournal.org/>
11. <http://www.consilium-medicum.com/>
12. <http://www.dr.falkpharma.ru/>
13. <http://www.escardio.org/>
14. <http://www.ifp.kiev.ua/>
15. <http://www.likar.info/pro/kardiologiya-revmatologiya-kardiohirurgiya/kardiologia/>
16. <http://www.medlit.ru/>
17. <http://www.medscape.com/>
18. <http://www.nhlbi.nih.gov/>
19. <http://www.phassociation.org/>
20. <http://www.pulmonology.ru/>
21. <http://www.thoracic.org/>
<http://www.zheludok.ru/>